

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 63 435.4

Anmeldetag: 20. Dezember 2000

Anmelder/Inhaber: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Chinazolinderivate, diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu
ihrer Herstellung

IPC: C 07 D, A 61 K

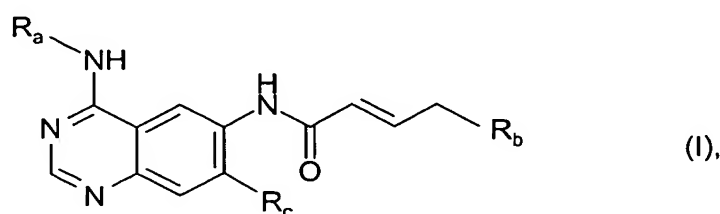
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 4. Oktober 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hiebinger

Chinazolinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren
Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Chinazolinderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a eine Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-aminogruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxygruppe,

mit Ausnahme der Verbindungen

- (1) 3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a, R_b und R_c wie vorstehend erwähnt definiert sind, jedoch mit Ausnahme der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,



(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,



(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin und

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-,
N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-,

N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-aminogruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-oxygruppe bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin und

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(c) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(d) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(e) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(f) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(g) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(tetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin ,

(h) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(i) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(j) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(k) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin,

(l) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(m) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,

(o) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,

(p) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

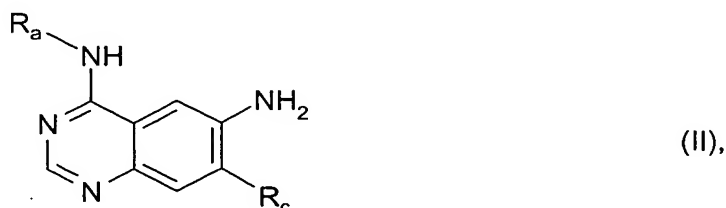
(q) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin und

(r) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

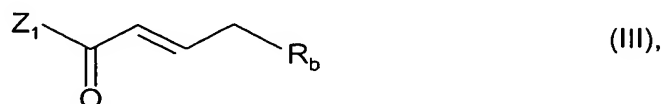
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b wie eingangs erwähnt definiert ist und

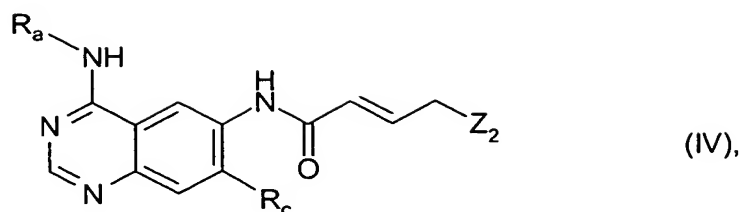
Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Hydroxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III, in der Z₁ eine Hydroxygruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphor-trichlorid, Phosphorpentoxid, Hexamethyldisilazan, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie 4-Dimethylaminopyridin bei Temperaturen zwischen -50 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -20 und 80°C, durchgeführt.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_b wie eingangs erwähnt definiert ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel V durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen kann die an das Chinazolin der allgemeinen Formel II oder IV gebundene sekundäre Aminogruppe während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden. Als Schutzreste kommen beispielsweise die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche

in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren.

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung einer in 4-Stellung entsprechend substituierten 7-Fluor-6-nitroverbindung mit einem entsprechenden Alkoholat und anschließender Reduktion der so erhaltenen Nitroverbindung oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III beispielsweise durch Umsetzung eines geeigneten Bromcrotonsäurederivats mit einem der literaturbekannten Amine der allgemeinen Formel V oder

eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV durch Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem geeigneten Crotonsäurederivat.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der humanen EGF-Rezeptorkinase wurde mit Hilfe der cytoplasmatischen Tyrosinkinase-Domäne (Methionin 664 bis Alanin 1186 basierend auf der in Nature 309 (1984), 418 publizierten Sequenz) bestimmt. Hierzu wurde das Protein in Sf9 Insektenzellen als GST-Fusionsprotein unter Verwendung des Baculovirus-Expressionssystems exprimiert.

Die Messung der Enzymaktivität wurde in Gegenwart oder Abwesenheit der Testverbindungen in seriellen Verdünnungen durchgeführt. Das Polymer pEY (4:1) von SIGMA wurde als Substrat verwendet. Biotinyliertes pEY (bio-pEY) wurde als Tracer-Substrat zugesetzt. Jede 100 µl Reaktionslösung enthielt 10 µl des Inhibitors in 50% DMSO, 20 µl der Substratlösung (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM Magnesiumacetat, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) und 20 µl Enzympräparation. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl einer 100 µM ATP Lösung in 10 mM Magnesiumchlorid gestartet. Die Verdünnung der Enzympräparation wurde so eingestellt, daß der Phosphat-Einbau in das bio-pEY hinsichtlich Zeit und Enzymmenge linear war. Die Enzympräparation wurde in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM Kochsalz, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT und 10% Glycerin verdünnt.

Die Enzymassays wurden bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten ausgeführt und durch Zugabe von 50 µl einer Stopplösung (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4) beendet. 100 µl wurden auf eine Streptavidin-beschichtete Mikrotiterplatte gebracht und 60 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde die Platte mit 200 µl einer Waschlösung (50 mM Tris, 0.05% Tween 20) gewaschen. Nach Zugabe von 100 µl eines HRPO-gelabelten anti-PY Antikörpers (PY20H Anti-PTyr:HRP von Transduction Laboratories, 250 ng/ml) wurde 60 Minuten inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 200 µl Waschlösung gewaschen. Die Proben wurden dann mit 100 µl einer TMB-Peroxidase-Lösung (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories) versetzt. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion gestoppt. Die Extinktion wurde bei OD_{450nm} mit einem ELISA-Leser gemessen. Alle Datenpunkte wurden als Triplikate bestimmt.

Die Daten wurden mittels einer iterativen Rechnung unter Verwendung eines Analysenprogrammes für sigmoidale Kurven (Graph Pad Prism Version 3.0) mit variabler Hill-Steigung angepaßt. Alle freigegebenen Iterationsdaten wiesen einen Korrelationskoeffizienten von über 0.9 auf und die Ober- und Unterwerte der Kurven zeigten eine Spreizung von mindestens einem Faktor von 5. Aus den Kurven wurde die Wirkstoffkonzentration abgeleitet, die die Aktivität der EGF-Rezeptorkinase zu 50% hemmt (IC₅₀).

Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der EGF- Rezeptorkinase IC ₅₀ [nM]
1	0.7
1(2)	0.6
1(3)	4.0
1(5)	3.0

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne

Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.


Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome.

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..


Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewen-

det werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.



Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.



Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

3-Methylamino-tetrahydrofuran

Zu 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 3.43 g Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Anschließend wird eine Lösung aus 5.00 g 3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft, wobei die Temperatur unter 10 °C bleibt. Nach 10 Minuten wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird etwa drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Eisbad-Kühlung vorsichtig tropfenweise mit 3.7 ml Wasser, 3.7 ml 15%-iger Natronlauge und nochmals 3 ml Wasser versetzt. Anschließend wird etwas Tetrahydrofuran zugegeben und 15 Minuten nachgerührt. Der ausgefallene Aluminiumhydroxidschlamm wird abgesaugt und mit insgesamt 150 ml Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 102$ [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel II

3-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran

12.36 ml Tetrahydrofuran-3-carbonsäure und 27.84 ml Diphenylphosphorylazid in 500 ml Dioxan werden mit 41.91 g Benzylalkohol und 35.81 ml Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa sieben Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit je 100 ml 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über ein Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (3:1 bis 1:2) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 15.60 g (55 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 220$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel III

6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Ein Gemisch aus 12.80 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin, 200 ml Ethanol, 100 ml Wasser und 17.20 ml Eisessig wird auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nun werden insgesamt 7.00 g Eisenpulver portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid/Methanol (9:1) aufgenommen, mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und über eine Kieselgelschicht filtriert. Es wird mit reichlich Methylenchlorid/Methanol (9:1) nachgewaschen und die vereinigten Filtrate werden eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 8.59 g (73 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester)

(3) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Beispiel IV

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Zu einer Lösung aus 10.80 g (R)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden unter Eisbad-Kühlung portionsweise 13.80 g Kalium-*tert*-butylat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird etwa eine Stunde gerührt, dann werden portionsweise 10.40 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-fluor-chinazolin zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und das tiefrote Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf etwa 500 ml Wasser gegossen und mit 2 N Salzsäure neutralisiert. Der ausgefallene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 12.80 g

Schmelzpunkt: 244°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester)

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Essigester)

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester)

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester)

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcrotonsäurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 512, 514 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 468, 470 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.09 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 482, 484 [M-H]⁺

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 532$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 502$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 488$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 514$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(7) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 500$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.18 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[*N*-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): $m/z = 538, 540$ [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(15) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 588, 590 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1).

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 4-Benzylamino-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-chinazolin

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-{N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

(6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

(7) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Beispiel 2

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz

75,0 mg

Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg
Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 4

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100,00 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 8

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff		50,0 mg
0,01 n Salzsäure s.q.		
Aqua bidest	ad	10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 10

Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

Kapselgewicht: 70,0 mg

Kapselgröße: 3

Beispiel 11

Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

Wirksubstanz	2,500 mg
Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
1N-Salzsäure q.s.	
Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

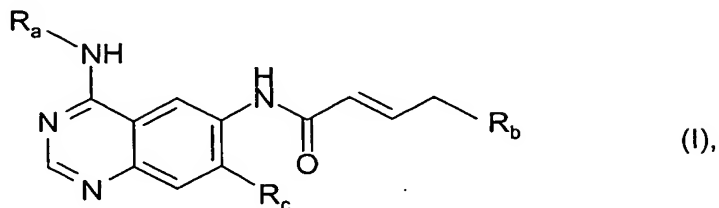
Herstellung:

Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

1. Chinazolinderivate der allgemeinen Formel



in der

R_a eine Benzyl-, 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-aminogruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy-, Tetrahydropyran-4-yl-oxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-methoxygruppe bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindungen

(1) 3-Chlor-4-fluorphenylamino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin.

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a, R_b und R_c wie im Anspruch 1 definiert sind, jedoch mit Ausnahme der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin und

(32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_a eine 1-Phenylethyl- oder 3-Chlor-4-fluorphenylgruppe,

R_b eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, N-Ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Morpholino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino-, N-Methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino- oder N-Methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-aminogruppe und

R_c eine Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-oxy-, Tetrahydrofuran-2-yl-methoxy-, Tetrahydrofuran-3-yl-methoxy- oder Tetrahydropyran-4-yl-oxygruppe bedeuten,

mit Ausnahme der Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (8) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (9) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(13) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,



(16) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-chinazolin,



(20) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-chinazolin,

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-chinazolin und

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

(b) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

(c) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(d) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(e) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(f) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(g) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin ,

(h) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(i) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(j) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,

(k) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin,

(l) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

(m) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,

(o) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-chinazolin,

(p) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

(q) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin und

(r) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[[tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

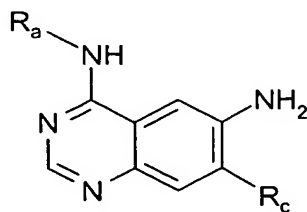
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

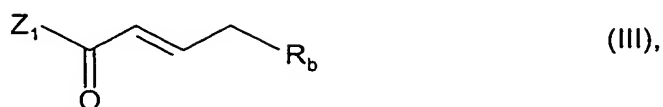
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

in der

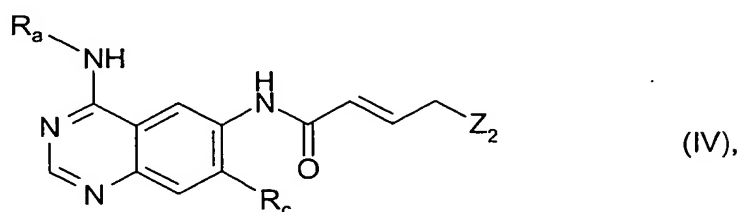
R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist und

Z₁ eine Austrittsgruppe oder eine Hydroxygruppe darstellt, umgesetzt wird oder



in der

R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und

Z_2 eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

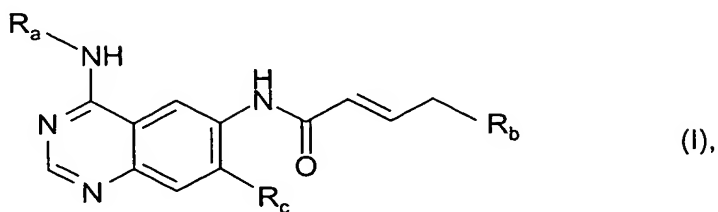
erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Chinazolinderivate der allgemeinen Formel



in der

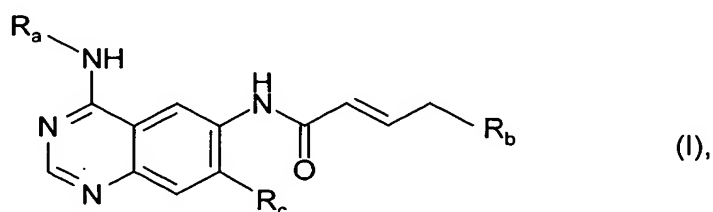
R_a , R_b und R_c wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

74703pri.204

Quinazoline derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds, their use
and processes for preparing them

5

The present invention relates to quinazoline derivatives of general formula



10

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof, particularly the physiologically
acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable
pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated
by tyrosine kinases, the use thereof for treating diseases, particularly tumoral diseases,
diseases of the lungs and respiratory tract, and the preparation thereof.

15

In the above general formula I

R_a denotes a benzyl, 1-phenylethyl or 3-chloro-4-fluorophenyl group,

20

R_b denotes a dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, N-ethyl-N--
(2-methoxyethyl)-amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, morpholino, N-methyl-N-(tetra-
hydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino, N-methyl-N-(tetra-
hydrofuran-3-yl-methyl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino or
N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-amino group and

25

R_c denotes a cyclopropylmethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yl-oxy,
tetrahydrofuran-2-yl-methoxy, tetrahydrofuran-3-yl-methoxy, tetrahydropyran-4-yl-oxy or
tetrahydropyran-4-yl-methoxy group,

30

with the exception of the compounds

- (1) 3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

(13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
15 [(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

20 (19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-
[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline and

25

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline.

Preferred compounds of the above general formula I are those wherein

30

R_a, R_b and R_c are as hereinbefore defined, but with the exception of the compounds

(1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

35

- (2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-quinazoline,
- (5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-quinazoline,
- (6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-quinazoline,
- (7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-quinazoline,
- (8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-quinazoline,
- (9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-quinazoline,
- (11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutylloxy-quinazoline,
- (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylloxy-quinazoline,
- (13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10

(17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

15

(19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

20

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

25

(22) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(23) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

30

(24) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(25) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(26) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(27) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(28) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(29) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(30) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-quinazoline,

(31) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-quinazoline and

(32) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-quinazoline,

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

Particularly preferred compounds of general formula I are those wherein

R_a denotes a 1-phenylethyl or 3-chloro-4-fluorophenyl group,

R_b denotes a dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, morpholino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino or N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino group and

R_c denotes a cyclopropylmethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yl-oxy, tetrahydrofuran-2-yl-methoxy, tetrahydrofuran-3-yl-methoxy or tetrahydropyran-4-yl-oxy group,

5 with the exception of the compounds

(1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10 (2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

15

(4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

20

(6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

25

(8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

30

(9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

35

(11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

5 (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

(13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10

(14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

15

(15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

20

(17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

25

(19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

30

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(22) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(23) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(24) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(25) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(26) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(27) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-quinazoline,

(28) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-quinazoline and

(29) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-quinazoline,

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

The following particularly preferred compounds of general formula I may be mentioned by way of example:

(a) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(b) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

(c) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (d) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(e) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10 (f) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(g) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

15 (h) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-{*N*-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

20 (i) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-quinazoline,

(j) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-quinazoline,

25 (k) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline,

(l) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

30 (m) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline,

35 (o) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline,

(p) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (q) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline and

(r) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

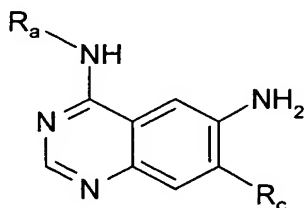
10

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

The compounds of general formula I may be prepared by the following methods, for example:

15

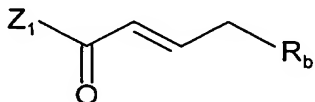
a) reacting a compound of general formula



(II),

wherein

20 R_a and R_c are as hereinbefore defined, with a compound of general formula



(III),

wherein

R_b is as hereinbefore defined and

25 Z₁ denotes a leaving group such as a halogen atom, e.g. a chlorine or bromine atom, or a hydroxy group.

The reaction is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran,

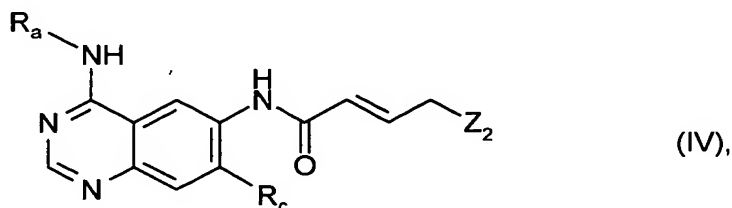
30 benzene/tetrahydrofuran or dioxane, optionally in the presence of an inorganic or organic

base and optionally in the presence of a dehydrating agent, expediently at temperatures between -50 and 150°C, preferably at temperatures between -20 and 80°C.

With a compound of general formula III wherein Z₁ denotes a leaving group, the reaction is optionally carried out in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, dimethylformamide, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane, conveniently in the presence of a tertiary organic base such as triethylamine, pyridine or 4-dimethylaminopyridine, in the presence of N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), whilst these organic bases may simultaneously also act as solvent, or in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate, potassium carbonate or sodium hydroxide solution, expediently at temperatures between -50 and 150°C, preferably at temperatures between -20 and 80°C.

With a compound of general formula III wherein Z₁ denotes a hydroxy group, the reaction is preferably carried out in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethyl chlorosilane, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, hexamethyldisilazane, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxy-benzotriazole, N,N'-carbonyldiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, expediently in a solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, chlorobenzene, dimethylformamide, dimethylsulphoxide, ethylene glycol diethylether or sulpholane and optionally in the presence of a reaction accelerator such as 4-dimethylaminopyridine at temperatures between -50 and 150°C, but preferably at temperatures between -20 and 80°C.

b) Reacting a compound of general formula



wherein

R_a and R_c are as hereinbefore defined and

Z₂ denotes a leaving group such as a halogen atom, a substituted hydroxy or sulphonyloxy group such as a chlorine or bromine atom, a methanesulphonyloxy or p-toluenesulphonyloxy group, with a compound of general formula

5



wherein R_b is as hereinbefore defined.

- 10 The reaction is expediently carried out in a solvent such as isopropanol, butanol, tetrahydrofuran, dioxane, toluene, chlorobenzene, dimethylformamide, dimethylsulphoxide, methylene chloride, ethylene glycol monomethylether, ethylene glycol diethylether or sulpholane or mixtures thereof, optionally in the presence of an inorganic or tertiary organic base, e.g. sodium carbonate or potassium hydroxide, a tertiary organic base, e.g.
- 15 triethylamine or N-ethyl-diisopropylamine (Hünig base), whilst these organic bases may simultaneously also serve as solvent, and optionally in the presence of a reaction accelerator such as an alkali metal halide at temperatures between -20 and 150°C, but preferably at temperatures between -10 and 100°C. The reaction may, however, also be carried out without a solvent or in an excess of the compound of general formula V used.

20

In the reactions described above, the secondary amino group bound to the quinazoline of general formula II or IV may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction. Examples of protecting groups include the formyl, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, tert. butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl,

25 benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group.

25

Any protecting group used is optionally subsequently cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or

30 sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide or aprotically, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at temperatures between 0 and 120°C, preferably at temperatures between 10 and 100°C.

30

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is cleaved, for example

35 hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as

35

palladium/charcoal in a suitable solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 100°C, but preferably at ambient temperatures between 20 and 60°C, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar. A 2,4-dimethoxybenzyl group,
5 however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid or by treating with iodotrimethylsilane, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxane, methanol or diethyl ether.

10 A trifluoroacetyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as hydrochloric acid, optionally in the presence of a solvent such as acetic acid at temperatures between 50 and 120°C or by treating with sodium hydroxide solution optionally in the presence of a solvent such as tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C.

15 Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers, as mentioned hereinbefore. Thus, for example, cis/trans mixtures may be resolved into their cis and trans isomers, and compounds with at least one optically active carbon atom may be separated into their enantiomers.

20 Thus, for example, the cis/trans mixtures obtained may be resolved by chromatography into the cis and trans isomers thereof, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved
25 into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

30 The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their
35 differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure

diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an
5 optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl.

Furthermore, the compounds of formula I obtained may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric
10 acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

The compounds of general formulae II to V used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained by methods known from the literature.

15 For example, a starting compound of general formula II is obtained by reacting a 7-fluoro-6-nitro compound correspondingly substituted in the 4 position with a corresponding alkoxide and subsequently reducing the nitro compound thus obtained or

20 a starting compound of general formula III is obtained, for example, by reacting a suitable bromocrotonic acid derivative with one of the amines of general formula V known from the literature, or

a starting compound of general formula IV is obtained by acylating a compound of general
25 formula II with a suitable crotonic acid derivative.

As already mentioned hereinbefore, the compounds of general formula I according to the invention and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an inhibiting effect on signal transduction mediated by the Epidermal
30 Growth Factor receptor (EGF-R), whilst this may be achieved for example by inhibiting ligand bonding, receptor dimerisation or tyrosine kinase itself. It is also possible to block the transmission of signals to components located further down.

The biological properties of the new compounds were investigated as follows:

The inhibition of human EGF-receptor kinase was determined using the cytoplasmic tyrosine kinase domain (methionine 664 to alanine 1186, based on the sequence published in Nature 309 (1984), 418). To do this, the protein was expressed in Sf9 insect cells as a GST fusion protein using the Baculovirus expression system.

The enzyme activity was measured in the presence or absence of the test compounds in serial dilutions. The polymer pEY (4:1) produced by SIGMA was used as the substrate. Biotinylated pEY (bio-pEY) was added as the tracer substrate. Every 100 µl of reaction solution contained 10 µl of the inhibitor in 50% DMSO, 20 µl of the substrate solution (200 mM HEPES pH 7.4, 50 mM magnesium acetate, 2.5 mg/ml poly(EY), 5 µg/ml bio-pEY) and 20 µl of enzyme preparation. The enzyme reaction was started by the addition of 50 µl of a 100 µM ATP solution in 10 mM magnesium chloride. The dilution of the enzyme preparation was adjusted so that the incorporation of phosphate into the bio-pEY was linear in terms of time and quantity of enzyme. The enzyme preparation was diluted in 20 mM HEPES pH 7.4, 1 mM EDTA, 130 mM common salt, 0.05% Triton X-100, 1 mM DTT and 10% glycerol.

The enzyme assays were carried out at ambient temperature over a period of 30 minutes and were ended by the addition of 50 µl of a stopping solution (250 mM EDTA in 20 mM HEPES pH 7.4). 100 µl were placed on a streptavidin-coated microtitre plate and incubated for 60 minutes at ambient temperature. Then the plate was washed with 200 µl of a washing solution (50 mM Tris, 0.05% Tween 20). After the addition of 100 µl of a HRP-labelled anti-PY antibody (PY20H Anti-PTyr:HRP produced by Transduction Laboratories, 250 ng/ml) it was incubated for 60 minutes. Then the microtitre plate was washed three times with 200 µl of washing solution. The samples were then combined with 100 µl of a TMB-peroxidase solution (A:B = 1:1, Kirkegaard Perry Laboratories). After 10 minutes the reaction was stopped. The extinction was measured at OD_{450nm} with an ELISA reader. All data points were measured three times.

The data were matched by means of an iterative calculation using an analytical programme for sigmoidal curves (Graph Pad Prism Version 3.0) with variable Hill pitch. All the iteration data released showed a correlation coefficient of more 0.9 and the upper and lower values of the curves showed a spread of at least a factor of 5. The concentration of active substance which inhibits the activity of EGF-receptor kinase by 50% (IC₅₀) was derived from the curves.

The following results were obtained:

Compound (Example No.)	Inhibition of EGF- receptor kinase IC ₅₀ [nM]
1	0.7
1(2)	0.6
1(3)	4.0
1(5)	3.0

- 5 The compounds of general formula I according to the invention thus inhibit signal transduction by tyrosine kinases, as demonstrated by the example of the human EGF receptor, and are therefore useful for treating pathophysiological processes caused by hyperfunction of tyrosine kinases. These are e.g. benign or malignant tumours, particularly tumours of epithelial and neuroepithelial origin, metastatisation and the abnormal
10 proliferation of vascular endothelial cells (neoangiogenesis).

The compounds according to the invention are also useful for preventing and treating diseases of the airways and lungs which are accompanied by increased or altered production of mucus caused by stimulation by tyrosine kinases, e.g. in inflammatory diseases of the
15 airways such as chronic bronchitis, chronic obstructive bronchitis, asthma, bronchiectasis, allergic or non-allergic rhinitis or sinusitis, cystic fibrosis, α 1-antitrypsin deficiency, or coughs, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis and hyperreactive airways.

The compounds are also suitable for treating diseases of the gastrointestinal tract and bile
20 duct and gall bladder which are associated with disrupted activity of the tyrosine kinases, such as may be found e.g. in chronic inflammatory changes such as cholecystitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, and ulcers in the gastrointestinal tract or such as may occur in diseases of the gastrointestinal tract which are associated with increased secretions, such as Ménétrier's disease, secreting adenomas and protein loss syndrome.

25

In addition, the compounds of general formula I and the physiologically acceptable salts thereof may be used to treat other diseases caused by abnormal function of tyrosine kinases,

such as e.g. epidermal hyperproliferation (psoriasis), inflammatory processes, diseases of the immune system, hyperproliferation of haematopoietic cells, etc.

By reason of their biological properties the compounds according to the invention may be used on their own or in conjunction with other pharmacologically active compounds, for example in tumour therapy, in monotherapy or in conjunction with other anti-tumour therapeutic agents, for example in combination with topoisomerase inhibitors (e.g. etoposide), mitosis inhibitors (e.g. vinblastine), compounds which interact with nucleic acids (e.g. cis-platin, cyclophosphamide, adriamycin), hormone antagonists (e.g. tamoxifen), inhibitors of metabolic processes (e.g. 5-FU etc.), cytokines (e.g. interferons), antibodies, etc. For treating respiratory tract diseases, these compounds may be used on their own or in conjunction with other therapeutic agents for the airways, such as substances with a secretolytic, broncholytic and/or anti-inflammatory activity. For treating diseases in the region of the gastrointestinal tract, these compounds may also be administered on their own or in conjunction with substances having an effect on motility or secretion. These combinations may be administered either simultaneously or sequentially.

These compounds may be administered either on their own or in conjunction with other active substances by intravenous, subcutaneous, intramuscular, intraperitoneal or intranasal route, by inhalation or transdermally or orally, whilst aerosol formulations are particularly suitable for inhalation.

For pharmaceutical use the compounds according to the invention are generally used for warm-blooded vertebrates, particularly humans, in doses of 0.01-100 mg/kg of body weight, preferably 0.1-15 mg/kg. For administration they are formulated with one or more conventional inert carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, stearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof in conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions, solutions, sprays or suppositories.

The following Examples are intended to illustrate the present invention without restricting it:

Preparation of the starting compounds:

Example I

5 3-methylamino-tetrahydrofuran

3.43 g of lithium aluminium hydride are added batchwise to 50 ml of tetrahydrofuran while cooling with an ice bath. Then a solution of 5.00 g of 3-[(benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran in 20 ml tetrahydrofuran is added dropwise, while the temperature remains below 10°C. After 10 minutes the cooling bath is removed and the reaction mixture is
10 refluxed for about three hours. For working up, 3.7 ml of water, 3.7 ml of 15% sodium hydroxide solution and another 3 ml of water are carefully added dropwise to the reaction mixture while cooling with an ice bath. Then some tetrahydrofuran is added and the mixture is stirred for another 15 minutes. The aluminium hydroxide slurry precipitated is suction
15 filtered and washed with a total of 150 ml of tetrahydrofuran. The filtrate is evaporated down using the rotary evaporator. A colourless oil remains, which is reacted without any further purification.

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 102 [M+H]⁺

R_f value: 0.20 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

20 Example II

3-[(benzyloxycarbonyl)amino]-tetrahydrofuran

12.36 ml of tetrahydrofuran-3-carboxylic acid and 27.84 ml of diphenylphosphorylazide in 500 ml of dioxane are combined with 41.91 g of benzyl alcohol and 35.81 ml of triethylamine. The reaction mixture is heated to 100 °C for about seven hours. After cooling to ambient
25 temperature, the reaction mixture is evaporated down using the rotary evaporator. The residue is taken up in 500 ml of methylene chloride and washed twice with 100 ml of 1 N sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down. The crude product is purified by chromatography over a silica gel column with cyclohexane/ethyl acetate (3:1 to 1:2) as eluant.

30 Yield: 15.60 g (55 % of theory)

Mass spectrum (ESI⁻): m/z = 220 [M-H]⁻

R_f value: 0.78 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

Example III

6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

A mixture of 12.80 g of 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline, 200 ml of ethanol, 100 ml of water and 17.20 ml of glacial acetic acid is heated to reflux temperature. Then a total of 7.00 g of iron powder is added in batches. The reaction mixture is refluxed for about four hours and then cooled to ambient temperature overnight. For working up, the reaction mixture is evaporated using the rotary evaporator. The residue is taken up in methylene chloride/methanol (9:1), mixed with 20 ml of concentrated ammonia solution and filtered through a layer of silica gel. It is washed with copious amounts of methylene chloride/methanol (9:1) and the combined filtrates are evaporated down. The residue is stirred with diethylether and suction filtered.

Yield: 8.59 g (73 % of theory)

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_f value: 0.27 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

The following compounds are obtained analogously to Example III:

(1) 6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 373, 375 [M-H]⁺

R_f value: 0.27 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(2) 6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_f value: 0.20 (silica gel, ethyl acetate)

(3) 6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_f value: 0.55 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(4) 6-Amino-4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 387, 389 [M-H]⁺

R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

Example IV

4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

13.80 g of potassium tert. butoxide are added batchwise to a solution of 10.80 g of (R)-3-hydroxy-tetrahydrofuran in 100 ml of N,N-dimethylformamide while cooling with an ice bath. The reaction mixture is stirred for about one hour, then 10.40 g of 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-fluoro-quinazoline are added batchwise. The cooling bath is then removed and the deep red reaction mixture is stirred for two hours at ambient temperature. For working up the reaction mixture is poured onto about 500 ml of water and neutralised with 2 N hydrochloric acid. The yellowish precipitate formed is suction filtered and dried at 70°C in a circulating air drier.

Yield: 12.80 g

Melting point: 244°C

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

The following compounds are obtained analogously to Example III:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 403, 405 [M-H]⁺

R_f value: 0.45 (silica gel, ethyl acetate)

(2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_f value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate)

(3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_f value: 0.47 (silica gel, ethyl acetate)

(4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-nitro-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 417, 419 [M-H]⁺

R_f value: 0.41 (silica gel, ethyl acetate)

Preparation of the final compounds:

Example 1

5 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

4.70 ml of oxalyl chloride are added dropwise to a solution of 4.50 g of bromocrotonic acid in 60 ml of methylene chloride. Then one drop of N,N-dimethylformamide is added. After about 30 minutes the development of gas has ended and the reaction mixture is evaporated using
10 the rotary evaporator. The crude bromocrotonic acid chloride is taken up in 30 ml of methylene chloride and, while cooling with an ice bath, added dropwise to a solution of 7.00 g of 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline and 10.20 ml of Hünig base in 150 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture is stirred for about 1.5 hours while cooling with an ice bath and then for another two hours at ambient
15 temperature. Then 5.20 g of N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amine are added and the reaction mixture is stirred overnight at ambient temperature. For working up it is diluted with methylene chloride and washed thoroughly with water. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down. The crude product is purified by chromatography over a silica gel column with ethyl acetate followed by ethyl acetate/methanol (19:1) as
20 eluant.

Yield: 5.07 g (51 % of theory)

Mass spectrum (ESI): $m/z = 512, 514 [M-H]^+$

R_f value: 0.25 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

25 The following compounds are obtained analogously to Example 1:

(1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclobutyloxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI): $m/z = 468, 470 [M-H]^+$

30 R_f value: 0.09 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI): $m/z = 482, 484 [M-H]^+$

35 R_f value: 0.11 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(3) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 532$ [M-H]⁻

5 R_f value: 0.40 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(4) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 502$ [M-H]⁻

10 R_f value: 0.20 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(5) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 488$ [M-H]⁻

15 R_f value: 0.25 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(6) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 514$ [M-H]⁻

20 R_f value: 0.15 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(7) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[*N*-(tetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 500$ [M-H]⁻

25 R_f value: 0.18 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(8) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[*N*-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁻): $m/z = 538, 540$ [M-H]⁻

30 R_f value: 0.27 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): $m/z = 486, 488$ [M+H]⁺

35

(10) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

R_f value: 0.45 (silica gel, methylene chloride/methanol = 5:1)

5

(11) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_f value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/methanol = 5:1)

10

(12) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_f value: 0.60 (silica gel, methylene chloride/methanol = 5:1)

15

(13) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_f value: 0.50 (silica gel, methylene chloride/methanol = 5:1)

20

(14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

R_f value: 0.31 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

25

(15) 4-[(R)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

R_f value: 0.11 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)

30

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-([4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 588, 590 [M+H]⁺

R_f value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

35

(17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Mass spectrum (ESI⁺): m/z = 542, 544 [M+H]⁺

R_f value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1).

5

The following compounds may also be prepared analogously to the foregoing Examples and other methods known from the literature:

(1) 4-benzylamino-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

10

(2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydropyran-4-yl)methoxy]-quinazoline

15

(4) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-{N-[(tetrahydrofuran-2-yl)methyl]-N-methyl-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

20

(5) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

(6) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

25

(7) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline

Example 2

Coated tablets containing 75 mg of active substance

5	1 tablet core contains:	
	active substance	75.0 mg
	calcium phosphate	93.0 mg
	corn starch	35.5 mg
	polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
10	hydroxypropylmethylcellulose	15.0 mg
	magnesium stearate	<u>1.5 mg</u>
		230.0 mg

15 Preparation:

The active substance is mixed with calcium phosphate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose and half the specified amount of magnesium stearate. Blanks 13 mm in diameter are produced in a tablet-making machine and these are then rubbed through a screen with a mesh size of 1.5 mm using a suitable machine and mixed with the rest of the magnesium stearate. This granulate is compressed in a tablet-making machine to form tablets of the desired shape.

Weight of core: 230 mg

die: 9 mm, convex

The tablet cores thus produced are coated with a film consisting essentially of hydroxypropylmethylcellulose. The finished film-coated tablets are polished with beeswax.

Weight of coated tablet: 245 mg.

Example 3

Tablets containing 100 mg of active substance

5 Composition:

1 tablet contains:

	active substance	100.0 mg
	lactose	80.0 mg
	corn starch	34.0 mg
10	polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
	magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
		220.0 mg

Method of Preparation:

15

The active substance, lactose and starch are mixed together and uniformly moistened with an aqueous solution of the polyvinylpyrrolidone. After the moist composition has been screened (2.0 mm mesh size) and dried in a rack-type drier at 50°C it is screened again (1.5 mm mesh size) and the lubricant is added. The finished mixture is compressed to form tablets.

20

Weight of tablet: 220 mg

Diameter: 10 mm, biplanar, faceted on both sides and notched on one side.

Example 4

Tablets containing 150 mg of active substance

Composition:

1 tablet contains:

	active substance	150.0 mg
30	powdered lactose	89.0 mg
	corn starch	40.0 mg
	colloidal silica	10.0 mg
	polyvinylpyrrolidone	10.0 mg
	magnesium stearate	<u>1.0 mg</u>
35		300.0 mg

Preparation:

The active substance mixed with lactose, corn starch and silica is moistened with a 20% aqueous polyvinylpyrrolidone solution and passed through a screen with a mesh size of 1.5 mm. The granules, dried at 45°C, are passed through the same screen again and mixed with the specified amount of magnesium stearate. Tablets are pressed from the mixture.

Weight of tablet: 300 mg

die: 10 mm, flat

Example 5

Hard gelatine capsules containing 150 mg of active substance

1 capsule contains:

active substance		50.0 mg
corn starch (dried)	approx.	80.0 mg
lactose (powdered)	approx.	87.0 mg
magnesium stearate		<u>3.0 mg</u>
	approx.	420.0 mg

Preparation:

The active substance is mixed with the excipients, passed through a screen with a mesh size of 0.75 mm and homogeneously mixed using a suitable apparatus. The finished mixture is packed into size 1 hard gelatine capsules.

Capsule filling: approx. 320 mg

Capsule shell: size 1 hard gelatine capsule.

Example 6

Suppositories containing 150 mg of active substance

5	1 suppository contains:	
	active substance	150.0 mg
	polyethyleneglycol 1500	550.0 mg
	polyethyleneglycol 6000	460.0 mg
	polyoxyethylene sorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
10		2,000.0 mg

Preparation:

After the suppository mass has been melted the active substance is homogeneously
15 distributed therein and the melt is poured into chilled moulds.

Example 7

Suspension containing 50 mg of active substance

20	100 ml of suspension contain:	
	active substance	1.00 g
	carboxymethylcellulose-Na-salt	0.10 g
	methyl p-hydroxybenzoate	0.05 g
25	propyl p-hydroxybenzoate	0.01 g
	glucose	10.00 g
	glycerol	5.00 g
	70% sorbitol solution	20.00 g
	flavouring	0.30 g
30	dist. water	ad 100 ml

Preparation:

The distilled water is heated to 70°C. The methyl and propyl p-hydroxybenzoates together
35 with the glycerol and sodium salt of carboxymethylcellulose are dissolved therein with stirring.

The solution is cooled to ambient temperature and the active substance is added and homogeneously dispersed therein with stirring. After the sugar, the sorbitol solution and the flavouring have been added and dissolved, the suspension is evacuated with stirring to eliminate air.

5 5 ml of suspension contain 50 mg of active substance.

Example 8

Ampoules containing 10 mg active substance

10

Composition:

active substance		10.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.		
double-distilled water	ad	2.0 ml

15

Preparation:

The active substance is dissolved in the requisite amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 2 ml ampoules.

20

Example 9

Ampoules containing 50 mg of active substance

25

Composition:

active substance		50.0 mg
0.01 N hydrochloric acid q.s.		
double-distilled water	ad	10.0 ml

30

Preparation:

The active substance is dissolved in the necessary amount of 0.01 N HCl, made isotonic with common salt, filtered sterile and transferred into 10 ml ampoules.

35

Example 10

Capsules for powder inhalation containing 5 mg of active substance

5 1 capsule contains:

active substance	5.0 mg
lactose for inhalation	<u>15.0 mg</u>
	20.0 mg

10

Preparation:

The active substance is mixed with lactose for inhalation. The mixture is packed into capsules in a capsule-making machine (weight of the empty capsule approx. 50 mg).

15 weight of capsule: 70.0 mg
size of capsule 3

Example 11

20 Solution for inhalation for hand-held nebulisers containing 2.5 mg active substance

1 spray contains:

	active substance	2.500 mg
25	benzalkonium chloride	0.001 mg
	1N hydrochloric acid q.s.	
	ethanol/water (50/50)	ad 15.000 mg

Preparation:

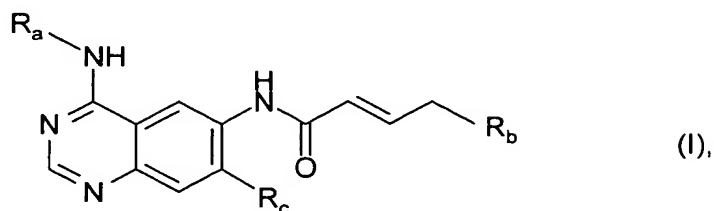
30 The active substance and benzalkonium chloride are dissolved in ethanol/water (50/50). The pH of the solution is adjusted with 1N hydrochloric acid. The resulting solution is filtered and transferred into suitable containers for use in hand-held nebulisers (cartridges).

Contents of the container: 4.5 g

Patent Claims

1. Quinazoline derivatives of general formula

5



wherein

R_a denotes a benzyl, 1-phenylethyl or 3-chloro-4-fluorophenyl group,

10

R_b denotes a dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, morpholino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino or

15

N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl-methyl)-amino group and

R_c denotes a cyclopropylmethoxy, cyclobutylloxy, cyclopentylloxy, tetrahydrofuran-3-yl-oxy, tetrahydrofuran-2-yl-methoxy, tetrahydrofuran-3-yl-methoxy, tetrahydropyran-4-yl-oxy or tetrahydropyran-4-yl-methoxy group,

20

with the exception of the compounds

(1) 3-chloro-4-fluorophenylamino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

25

(2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

30

- (4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

10

(19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline and

15

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

20 the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

2. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein

R_a, R_b and R_c are defined as in claim 1, but with the exception of the compounds

25

(1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

30

(3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

- (4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-((4-[*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl)amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

10

(19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-yl-methyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

15

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(22) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

20

(23) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

25

(24) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(25) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(S)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

30

(26) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(R)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(27) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(28) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(29) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(30) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-quinazoline,

(31) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-quinazoline and

(32) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-quinazoline,

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

3. Compounds of general formula I according to claim 1, wherein

R_a denotes a 1-phenylethyl or 3-chloro-4-fluorophenyl group,

R_b denotes a dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino, bis-(2-methoxyethyl)-amino, morpholino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino, N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl-methyl)-amino or N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino group and

R_c denotes a cyclopropylmethoxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, tetrahydrofuran-3-yl-oxy, tetrahydrofuran-2-yl-methoxy, tetrahydrofuran-3-yl-methoxy or tetrahydropyran-4-yl-oxy group,

with the exception of the compounds

- (1) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (2) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (3) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (4) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (5) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (6) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (7) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (8) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (9) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,
- (10) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,
- (11) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
- (12) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

(13) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

5 (14) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(15) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

10

(16) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(17) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-
15 [(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(18) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-
[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-quinazoline,

20 (19) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-
[(tetrahydropyran-4-yl)oxy]-quinazoline,

(20) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

25

(21) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(22) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,
30

(23) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(24) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(*S*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(25) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[(*R*)-N-methyl-N-(tetrahydrofuran-3-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(26) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(tetrahydropyran-4-yl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(27) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-3-yl-oxy)-quinazoline,

(28) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yl-oxy)-quinazoline and

(29) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-methyl-N-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydrofuran-2-yl-methoxy)-quinazoline,

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

4. The following compounds of general formula I according to claim 1:

(a) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclobutyloxy-quinazoline,

(b) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-quinazoline,

(c) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(d) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(e) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(f) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(g) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydrofuran-3-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(h) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N-[(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(i) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-quinazoline,

(j) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-quinazoline,

(k) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-quinazoline,

(l) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

(m) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline,

(o) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-quinazoline,

(p) 4-[(*R*)-(1-phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-quinazoline,

(q) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline and

(r) 4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-quinazoline,

5 the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

5. Physiologically acceptable salts of the compounds according to at least one of claims 1 to 4 with inorganic or organic acids or bases.

10 6. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 4 or a physiologically acceptable salt according to claim 5 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

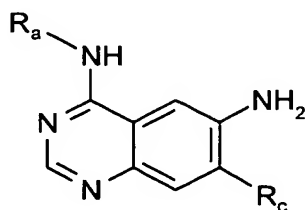
15 7. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 5 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating benign or malignant tumours, for preventing and treating diseases of the airways and lungs and for treating diseases of the gastrointestinal tract and the bile duct and gall bladder.

20 8. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 6, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 5 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

9. Process for preparing the compounds of general formula I according to claims 1 to 5, characterised in that

25

a) a compound of general formula

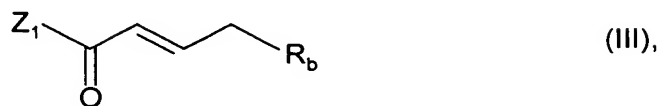


(II),

wherein

30 R_a and R_c are defined as in claims 1 to 5,

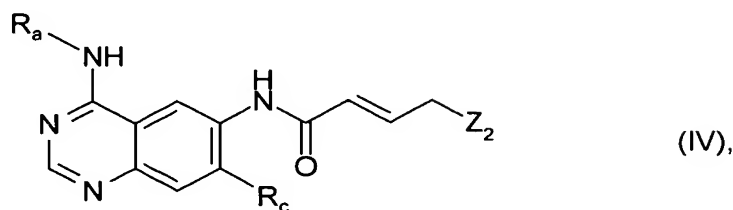
is reacted with a compound of general formula



wherein

- 5 R_b is defined as in claims 1 to 5 and
 Z_1 denotes a leaving group or a hydroxy group, or

b) a compound of general formula



wherein

- R_a and R_c are defined as in claims 1 to 5 and
 Z_2 denotes a leaving group, is reacted with a compound of general formula



wherein R_b is defined as in claims 1 to 5 and

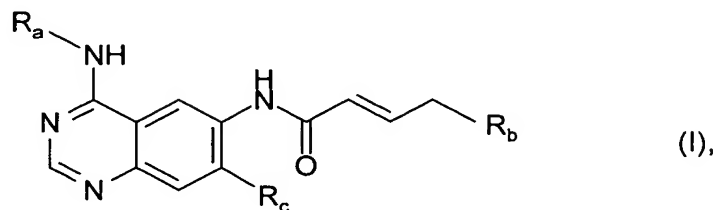
if necessary any protecting group used during the above reactions is cleaved again and/or

if desired a compound of general formula I thus obtained is resolved into its stereoisomers and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, more particularly, for pharmaceutical use, into the physiologically acceptable salts thereof.

Abstract

5 The present invention relates to quinazoline derivatives of general formula



wherein

10 R_a, R_b and R_c are defined as in claim 1, the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, in particular an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, their use in the treatment of diseases, especially tumoral diseases and diseases of the lungs and airways, and the preparation thereof.